

## DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS MICROESTRUTURADOS EMPREGANDO DISPERSÕES SÓLIDAS CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE TOMILHO COM FINALIDADE ANTIPARASITÁRIA

Beatriz Rodrigues Siviero (IC), Marcelo Guimarães (Orientador)

**Apoio:** PIBIC Mackenzie

### RESUMO

As dispersões sólidas constituem hoje um importante campo de pesquisa para o desenvolvimento de um sistema de liberação de fármacos que tenham como característica a hidrofobia, propriedade essa que dificulta a sua biodisponibilidade, fazendo com que sejam descartados de novas pesquisas. As vantagens proporcionadas são uma maior hidrossolubilidade através da dispersão em carreador hidrofílico e a diminuição micrométrica das partículas. Aliada ao aprimoramento de sistemas medicamentosos inovadores, essa pesquisa é uma alternativa no emprego de uma nova droga antiparasitária, campo que precisa urgentemente de melhoras devido à presença de resistência a farmacoterapia usual e a possibilidade de efeitos colaterais graves. Portanto, o objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de dispersões sólidas utilizando o óleo essencial de tomilho (*Thymus vulgaris*), conhecido por sua atividade antiparasitária, sendo considerado um novo sistema de liberação medicamentosa. O método de preparo escolhido foi a técnica fusão-solvente, empregando o polietilenoglicol (PEG) como carreador. Sua caracterização deu-se por testes de espectrofotometria de infravermelho, análise térmica diferencial e termogravimetria, difração de raio-X e microscopia eletrônica. A análise de microscopia eletrônica demonstrou uma diminuição do tamanho de partículas, além do aumento no número destas partículas. As análises comparativas de infravermelho e difração de raios-X, sugerindo a correta encapsulação do óleo. Além disso, a análise térmica comparativa demonstrou uma interação positiva entre o fármaco e o carreador.

**Palavras-chave:** Dispersões sólidas. *Thymus vulgaris*. Microtecnologia

### ABSTRACT

Nowadays the solid dispersions are an important field of research for the development of a drug delivery system that has hydrophobia as one of the most important characteristics, that hinders its bioavailability, causing them to be discarded of new research. The advantages provided are increased water solubility through the hydrophilic carrier dispersion and the micrometric decrease of the particles. Combined with the improvement of innovative drug systems, this research is an alternative in the use of a new antiparasitic drug, a field that

urgently needs improvement due to the presence of resistance to the usual pharmacotherapy and the possibility of serious side effects. Therefore, the objective of this work is the development of solid dispersions using the essential oil of Thyme (*Thymus vulgaris*), known for its antiparasitic activity, being considered a new system of drug release. The chosen preparation method was the melt-solvent technique, using polyethylene glycol (PEG) as the drug carrier. Its characterization occurred by tests of infrared spectrophotometry, differential thermal analysis and thermogravimetry, X-ray diffraction and electron microscopy. Electron microscopy analysis showed a decrease in particle size, in addition to the increase in the number of these particles. The comparative analyzes of infrared and X-ray diffraction, suggesting the correct encapsulation of the oil. In addition, comparative thermal analysis demonstrated a positive interaction between the drug and the carrier.

**Keywords: Solid dispersions. *Thymus vulgaris*. Microtechnology.**

## 1. INTRODUÇÃO

No desenvolvimento de novos sistemas de liberação de medicamentos, um dos objetivos principais colocados é o aprimoramento da biodisponibilidade de fármacos com concentrações terapêuticas insuficientes. No caso de fármacos que possuem uma ótima permeabilidade, a solução para este problema seria o aumento em sua solubilidade aquosa, melhorando sua disponibilidade em ser absorvido (ALVES *et al.*, 2012).

Nesse contexto, esse trabalho apresenta, como alternativa para a resolução do problema apresentado anteriormente, o desenvolvimento de um sistema carreador na forma de uma dispersão sólida, formado pelo encapsulamento de um fármaco ou droga por um carreador hidrofílico inerte, assim, aumentando sua solubilidade aquosa através do carreador desse revestimento e de sua nova forma amorfa (BARÃO DE AGUIAR, 2016).

O componente ativo deste sistema deve então ser selecionado de acordo com sua baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade. O composto selecionado foi o óleo essencial derivado de uma planta, já que sua principal característica, por se tratar de um óleo, é ser imiscível em água. É importante aliarmos às novas tecnologias farmacêuticas com novas drogas vegetais para formarmos um leque maior de opções terapêuticas acompanhando então a evolução dos agentes patógenos (ROBBERS *et al.*, 1997).

Esta droga oriunda da planta *Thymus vulgaris*, conhecida popularmente como tomilho, produz o óleo essencial empregado, há alguns anos, devido à sua propriedade antiparasitária, usada no combate contra alguns patógenos, a saber, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei*, *Giardia lamblia* e *Entamoeba histolytica* (MIRANDA *et al.*, 2012).

Baseando-se nas informações apresentadas, essa pesquisa teve como objetivo o delineamento de um novo sistema de liberação na forma de dispersão sólida, através da seleção de seus componentes inertes e de sua metodologia de preparo, assim como, sua caracterização e sugestão de eficácia de encapsulamento demonstrada pela análise dos resultados apresentados nas análises empregando espectrofotometria de infravermelho, análise térmica diferencial e termogravimetria (DTA/TG), difração de raio-X (DRX) e microscopia eletrônica de varredura (MEV).

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

A biodisponibilidade é um requisito fundamental para uma ação terapêutica satisfatória. Um fármaco que tenha uma ótima permeabilidade nas barreiras orgânicas do organismo, pode ainda ter uma baixa biodisponibilidade devido a sua característica hidrofóbica. As dispersões sólidas foram desenvolvidas com o objetivo de melhorar a hidrossolubilidade de fármacos com deficiência neste quesito, já que uma boa hidrossolubilidade está diretamente relacionada à uma biodisponibilidade ideal (ROLIM *et al.*, 2007).

As formulações apresentadas na forma de dispersões sólidas são compostas de polímeros hidrofílicos, inertes e atóxicos que funcionam como carreadores. O fármaco disperso nestes carreadores tem como benefício, principalmente, o aumento da hidrossolubilidade devido à diminuição da partícula do fármaco para a escala micrométrica, a mudança do fármaco do estado cristalino para o amorfo e uma estabilidade incrementada pela redução de agregados e aglomerados. Essa melhora é proveniente então do aumento na superfície de contato do fármaco e pela sua dispersão em si (ALVES *et al.*, 2012).

Os polímeros hidrofílicos mais utilizados nestas formulações são o polietilenoglicol (PEG) e a polivinilpirrolidona (PVP), tendo ambos como características a baixa toxicidade, rápida solidificação, alta solubilidade aquosa e pesos moleculares variáveis. O PVP K-30, disponível em laboratório, possui um anel lactâmico que fornece ligações de hidrogênio responsáveis por formar a interação com o fármaco pouco hidrossolúvel e possui uma temperatura de fusão de 163°C, sendo limitado na técnica de preparação de dispersões sólidas pelo método de fusão e que envolvem fármacos termolábeis. O PEG em sua estrutura apresenta vários grupamentos hidroxila, facilitando sua interação com o fármaco através das ligações de hidrogênio. Tem como características a biocompatibilidade, a baixa toxicidade *in vivo* e apresenta-se inodoro. Também apresenta uma baixa temperatura de fusão e é solúvel em solventes orgânicos e em água, tornando-o ideal para as técnicas de solvente e fusão solvente (ALVES *et al.*, 2012).

Os métodos mais utilizados no preparo das dispersões sólidas são o método de fusão, solvente, fusão-solvente e o de malaxagem, sendo o mais utilizado na indústria farmacêutica pela fácil transposição de escalas (*scale up*). O método de fusão consiste em fundir tanto o carreador como o fármaco e então o fármaco é colocado no carreador fundido e homogeneizado até o resfriamento da dispersão. Entretanto, este método é adequado apenas para fármacos que sejam resistentes a altas temperaturas. Já no método do solvente, ambos são solubilizados em um solvente orgânico em comum, homogeneizados e, em seguida,

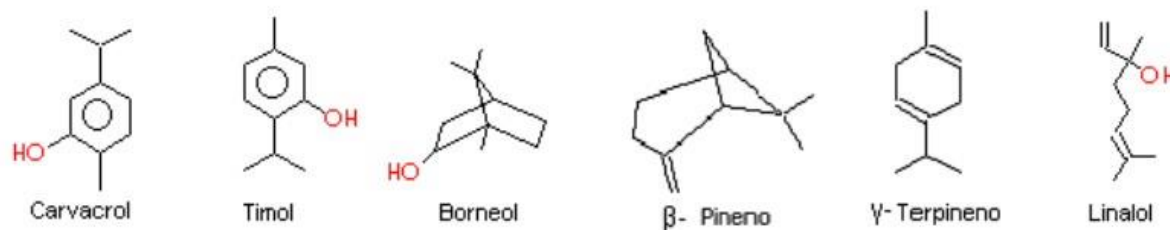
ocorre a evaporação de todo o solvente com auxílio de um rotaevaporador ou liofilizador, porém há a desvantagem desse método por causa de resíduos deixados pelo solvente mesmo após a evaporação e a dificuldade de seleção de um solvente que dissolva tanto o fármaco hidrofóbico e o carreador hidrofílico (ALVES *et al.*, 2012).

O método de fusão-solvente envolve o aquecimento do carreador hidrofílico ao seu ponto de fusão e, em seguida, o fármaco previamente solubilizado em uma quantidade mínima de solvente orgânico é adicionado ao carreador fundido. Este método é útil para fármacos com elevado ponto de fusão ou termolábeis (ALVES *et al.*, 2012).

Infecções parasitárias são fonte de grande preocupação desde o século XX já que sua prevalência na população em diversas localidades sempre foi observada. Devido à falta de saneamento básico e maus hábitos de higiene esta situação seria imutável. No século XXI, apesar de uma diminuição nesta prevalência ela ainda está presente na nossa realidade. Entretanto, não só a falta de saneamento, mas também o desmatamento e ocupação de áreas próximas a vegetação trouxe ao homem novas doenças como, tripanossomíase, leishmaniose, malária, entre outros (BASSO *et al.*, 2008).

Para muitas destas parasitoses como, doença de Chagas e a leishmaniose o tratamento é baseado em medicamentos de eficácia limitada e efeitos colaterais desagradáveis. Portanto, é necessário uma busca para no desenvolvimento de novas drogas e/ou novos sistemas de liberação de fármacos para acompanharmos a evolução destes parasitas utilizando como possível fonte a variada flora presente no Brasil (REYES, 2015).

A planta Tomilho, como é popularmente conhecida no Brasil, é classificada como um subarbusto com aroma característico. É produtor de um óleo essencial utilizado como antisséptico e aromatizante em diversos produtos já comercializados. Seu óleo essencial é um composto líquido, lipofílico e volátil com odor característico da planta. É formado por um total de 68 compostos diferentes, mas majoritariamente composto por timol e *p*-cimeno. Em menor proporção foram encontrados linalol,  $\beta$ -pineno, carvacrol, borneol,  $\gamma$ terpineno, entre outros, conforme mostrado na Figura 1 (RUZZA, 2008).

Figura 1: Fórmula estrutural de alguns componentes do óleo essencial de *T. vulgaris*.

Fonte: JAKIEMU, 2008.

Através de estudos científicos foi demonstrado que o óleo essencial de tomilho tem a finalidade antiparasitária para as espécies *Trypanosoma cruzi*, *Entamoeba histolytica* e *Leishmania major*. Para a *Entamoeba histolytica*, a concentração inibitória mínima apresentada foi de 0,7 mg/mL do óleo essencial, onde foram identificados os componentes principais como, timol, carvacrol, borneol e linalol. Além disso, o óleo também apresentou IC50 (concentração inibitória de 50%) em 24h de 62 µg/mL para as formas epimastigotas e 53µg/mL para as formas tripomastigotas do *Trypanosoma cruzi* (MIRANDA, 2012).

Por conta da farmacoterapia contra parasitoses ser repleta de efeitos colaterais indesejáveis e a presença da resistência destes parasitas aos medicamentos atuais, é vantajoso tanto para os pacientes quanto para a indústria farmacêutica a descoberta de novos agentes potenciais a partir de fontes naturais e de seus extratos. Como exemplo, o extrato do *Thymus vulgaris* tem um amplo espectro de atividade contra parasitas e em alguns casos, eficácia equivalente a farmacoterapia já utilizada (MACHADO, 2010).

### 3. METODOLOGIA

#### Preparo da dispersão sólida

Levando em conta a degradação do óleo essencial de tomilho em altas temperaturas optou-se por empregar como método de preparo de dispersões sólidas a técnica de fusão-solvente. O carreador também foi selecionado pensando nesta característica do óleo essencial, por isso foi escolhido o PEG 6000 que possui o ponto de fusão em torno de 60°C, evitando então a degradação dos componentes do óleo essencial (TAMBOSI, 2016).

O objetivo das técnicas de análise realizadas é demonstrar ou sugerir uma real dispersão ou encapsulamento do fármaco incorporado, por meio de comparação entre amostras distintas, sejam elas análises da superfície da amostra ou análises das diferenças entre as interações demonstradas.

Para a formação do sistema de dispersão, foi utilizado então o PEG 6000 como carreador hidrofílico, o álcool etílico como solvente orgânico do óleo essencial e o próprio óleo essencial como princípio ativo. Em um béquer, aqueceu-se o PEG, em torno de 65°C, com auxílio de uma manta aquecedora. Paralelamente, o óleo essencial foi solubilizado em uma quantidade mínima de álcool etílico. O PEG então foi transferido para um balão de fundo redondo e, em seguida, foi adicionado o óleo essencial solubilizado. A mistura foi então homogeneizada, com auxílio de um rotaevaporador, que também auxiliou na remoção de algum vestígio do solvente orgânico.

O produto resultante, após sua solidificação, foi iniciado o processo de raspagem com auxílio de espátulas de metais. Em seguida, as espátulas foram utilizadas para triturar a dispersão sólida. Por último, para a calibração de pós foram utilizadas malhas metálicas de tamanho 20 na escala ABNT. A manipulação da dispersão “branca”, sem o óleo essencial, foi realizada de maneira idêntica a manipulação da dispersão sólida, porém sem adição do óleo essencial de tomilho.

Após a análise dos resultados das primeiras amostras foi realizada uma nova manipulação de dispersão sólida, sob a mesma técnica. Adicionou-se 2 mL do óleo essencial para cada 20g de PEG.

Está nova análise foi realizada em triplicata, porém a análise ocorreu somente com auxílio da microscopia eletrônica.

Figura 2: Malha metálica para calibração



## Espectrofotometria de infravermelho

De acordo com a técnica de espectrofotometria de infravermelho, toda ligação covalente entre dois átomos possui uma energia de vibração ou de rotação. O espectrofotômetro irradia, superficialmente, sobre a amostra estes raios infra-vermelhos que aumentam essa energia resultando em uma variação no momento dipolar da molécula a qual é detectada pelo aparelho e traduzida para a forma de picos em um gráfico de acordo com a

respectiva transmitância. Podemos então correlacionar os picos de absorbância no infravermelho com as bandas de absorção de compostos já conhecidas (EWING, 2011).

As amostras das dispersões foram selecionadas a partir da calibração dos pós e, então, encaminhadas para análise empregando o espectrofotômetro de infravermelho. Entretanto, o óleo essencial não pode ser analisado por este aparelho, pois as análises são realizadas basicamente com amostras sólidas, sendo o óleo essencial um composto líquido. De acordo com os resultados desta análise podemos evidenciar ou não o recobrimento do óleo pelo carreador.

### **Análise térmica diferencial e termogravimetria (DTA/TG)**

A análise térmica diferencial (DTA) é um método de análise térmica, no qual uma determinada amostra é submetida à uma razão de aquecimento e em uma atmosfera específica. Nesta faixa de aquecimento é possível observar, no gráfico resultante, picos endotérmicos e exotérmicos, os quais são relacionados às reações químicas ocorridas durante o ensaio. A termogravimetria também se trata de uma análise térmica e necessita de uma razão de aquecimento e atmosfera específica, porém tem como objetivo observar a variação de massa da amostra que pode ser resultante de reações de decomposição, desidratação, oxidação, combustão, entre outras (STORPIRTIS, 2011).

As amostras selecionadas foram separadas, em frascos Eppendorf®, destinadas ao laboratório de engenharia de materiais e submetidas a duas razões de aquecimento que são de 2°C/min e 5°C/min em uma atmosfera de nitrogênio (TAMBOSI, 2016).

Apesar da interação entre fármaco-carreador ser constituída por ligações fracas como ligação de hidrogênio espera-se que esta interação produza diferenças entre os gráficos resultantes dos ensaios.

### **Difração de raio X (DRX)**

Durante o ensaio de raio X, a amostra é bombardeada por feixes de raios X os quais excitam a amostra, assim cada elemento desta emite uma frequência específica que é lida pelo aparelho, sendo esta frequência única de cada elemento independente de sua ligação. Entretanto, somente moléculas na forma cristalina emitem essa frequência, sendo uma técnica muito útil para verificar a cristalinidade de uma determinada amostra, assim como a interação entre fármaco-carreador evidenciada pela alteração em picos característicos (MEIRELLES, 2012).



As amostras foram separadas novamente em frascos Eppendorf® e analisadas, em atmosfera de nitrogênio, apenas as amostras sólidas da dispersão sólida contendo óleo de tomilho e a dispersão branca contendo somente o PEG.

### **Microscopia eletrônica de varredura (MEV)**

A microscopia eletrônica de varredura é utilizada no estudo da superfície de estruturas de compostos, fornecendo uma imagem que apresenta relevos e demonstra a forma tridimensional (TAMBOSI, 2016).

As amostras foram selecionadas após a etapa de calibração de pós e acondicionadas em frascos Eppendorf®. Foram então analisadas no aparelho de microscopia eletrônica, no aumento de 30x a 5000x.

## **4. RESULTADO E DISCUSSÃO**

Após preparo da dispersão sólida, sua trituração, pelo método de raspagem com auxílio de espátulas de metais, e calibração de pós, podemos sentir nitidamente o aroma do óleo essencial, mesmo que de forma mais fraca do que quando comparada com a amostra pura de óleo de tomilho, evidenciando sua presença na dispersão. A Figura 3 demonstra o aspecto das dispersões obtidas.

Figura 3: Amostras de dispersão sólida contendo óleo de tomilho



## Espectrofotometria de infravermelho

De acordo com os resultados, podemos perceber que os Gráficos 1 e 2 são semelhantes entre si, basicamente devido ao apresentado. Lembrando que a espectrofotometria de infravermelho se trata de uma análise da superfície da amostra e sendo o Gráfico 2, referente ao da dispersão branca, contendo somente o PEG, semelhante ao Gráfico 1, referente ao da dispersão sólida com o óleo de tomilho, podemos sugerir que o óleo de tomilho está disperso corretamente em seu carreador hidrofílico e/ou foi encapsulado de forma aceitável.

Gráfico 1: Espectrofotometria da dispersão sólida contendo óleo de tomilho

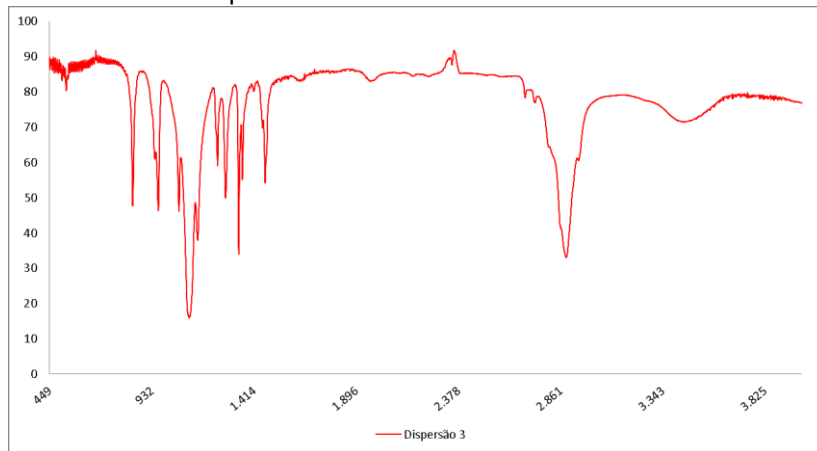
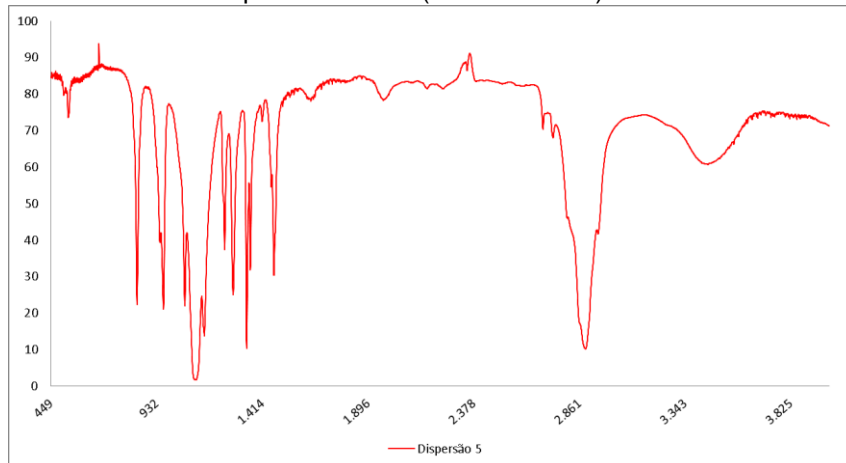


Gráfico 2: Espectrofotometria da dispersão branca (somente PEG)



## Análise térmica diferencial e termogravimetria

No ensaio DTA/TG, as duas amostras foram submetidas a duas razões de aquecimento, 2°C/min e 5°C/min. Sendo uma análise comparativa devemos comparar as respectivas razões separadamente. Primeiramente, comparamos a razão de 2°C/min, pela análise dos Gráficos 3 e 4.

Gráfico 3: Ensaio empregando análise térmica diferencial e termogravimetria da dispersão sólida (PEG + óleo de tomilho) empregando razão de aquecimento de 2°C/min.

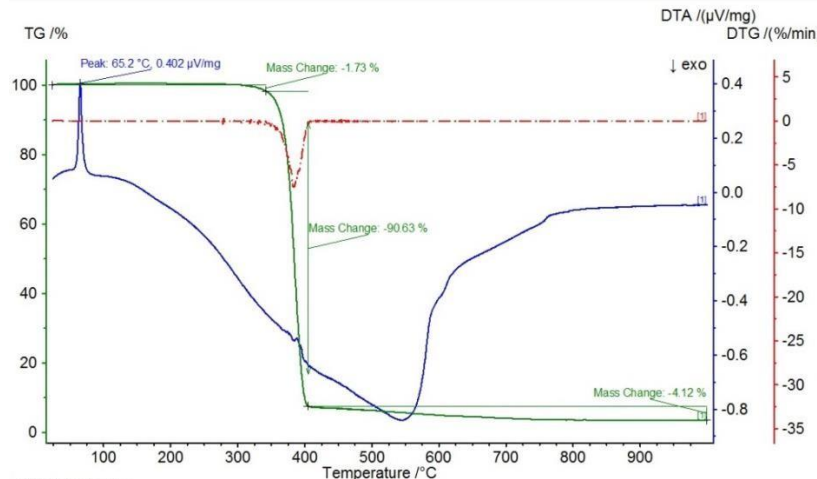
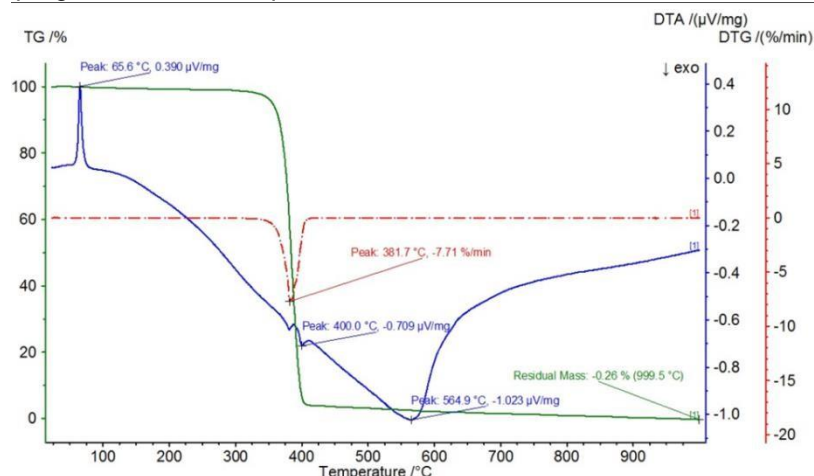


Gráfico 4: Ensaio empregando análise térmica diferencial e termogravimetria da dispersão sólida branca (PEG) empregando razão de aquecimento de 2°C/min.



Na escala de 2°C/min para o Gráfico 3, podemos perceber uma perda de massa em torno de 65°C, o que de acordo com a baixa temperatura de evaporação do óleo, pode indicar a presença do óleo já que esta perda de massa não está presente no Gráfico 4, contendo a amostra com a dispersão branca (PEG). Comparando-se os dois gráficos, o primeiro apresenta ausência do primeiro pico na temperatura de 400°C, da análise de DTA, presente no segundo gráfico. E no Gráfico 3, o segundo pico, da análise de DTA, apresenta-se em torno de 540°C, diferentemente do segundo pico do gráfico 4 que está em 565°C.

Estas diferenças e a perda de massa na temperatura de 65°C podem sugerir que não só o óleo está presente, mas também interagindo com seu carreador.

Em seguida, são apresentados os resultados da análise das mesmas amostras, empregando razão 5°C/min.

Gráfico 5: Ensaio empregando análise térmica diferencial e termogravimetria da dispersão sólida (PEG + óleo de tomilho) empregando razão de aquecimento de 5°C/min.

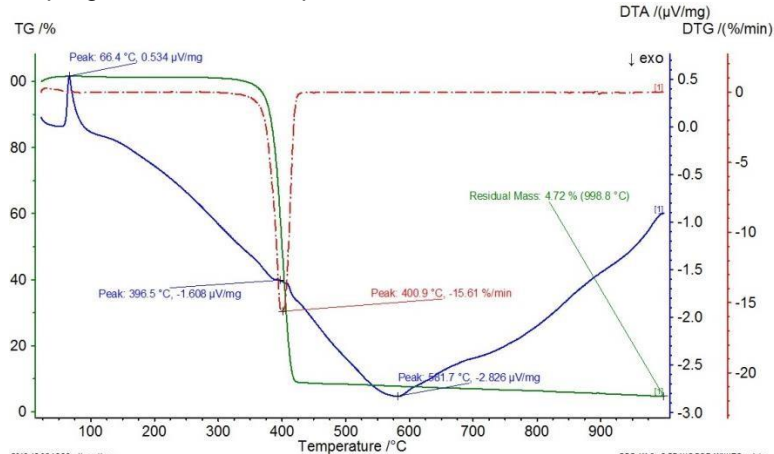
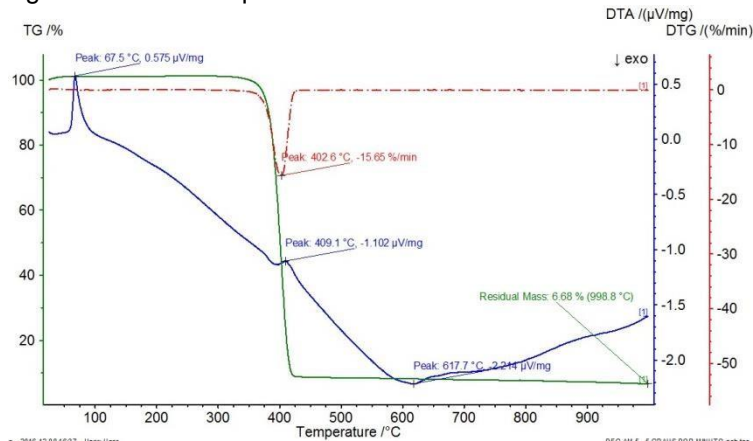


Gráfico 6: Ensaio empregando análise térmica diferencial e termogravimetria da dispersão sólida branca (PEG) empregando razão de aquecimento de 5°C/min.



As diferenças entre os gráficos de razão 5°C/min também existem, porém talvez devido a diferente escala de temperatura estas diferenças se apresentam mais sutis. Como por exemplo, o pico de 582°C, no Gráfico 5 e o pico de 618°C no Gráfico 6.

## Difração de raio-X

Como a técnica do raio-X também se trata de uma análise da superfície da amostra, o resultado mostra-se coerente já que os gráficos sugerem que o óleo esteja recoberto pelo seu carreador. Esta sugestão é demonstrada através do mesmo padrão de picos em ambos os gráficos, concluindo-se que o PEG está presente em toda a superfície da amostra, ou seja, não há indício da presença de tomilho nessa superfície, avaliando-se os resultados apresentados no Gráfico 7.

Gráfico 7: Ensaio empregando difração em raio-X da dispersão sólida com óleo de tomilho

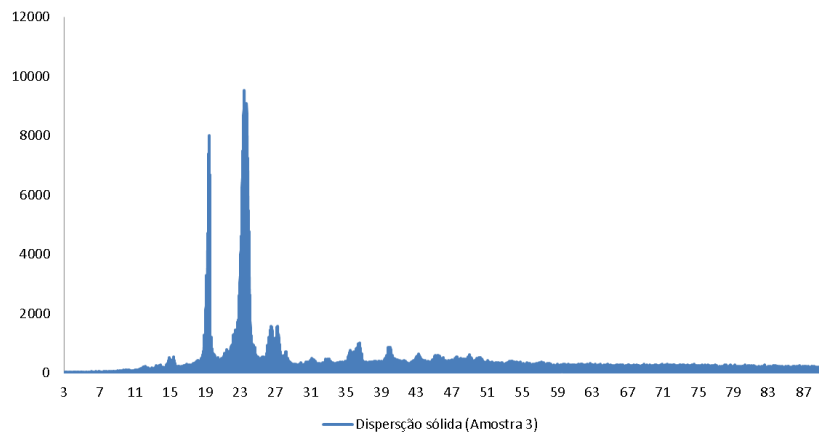
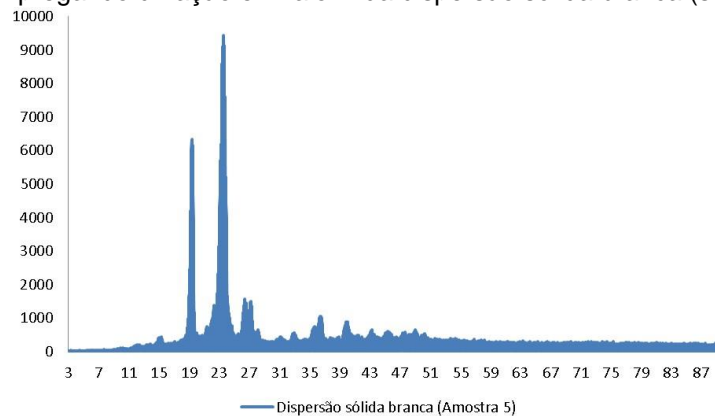


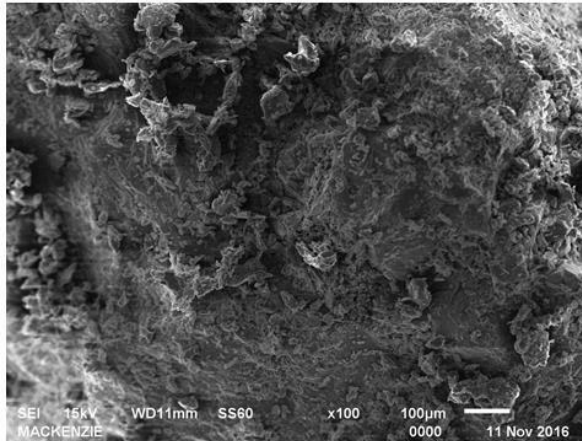
Gráfico 8: Ensaio empregando difração em raio-X da dispersão sólida branca (somente PEG)



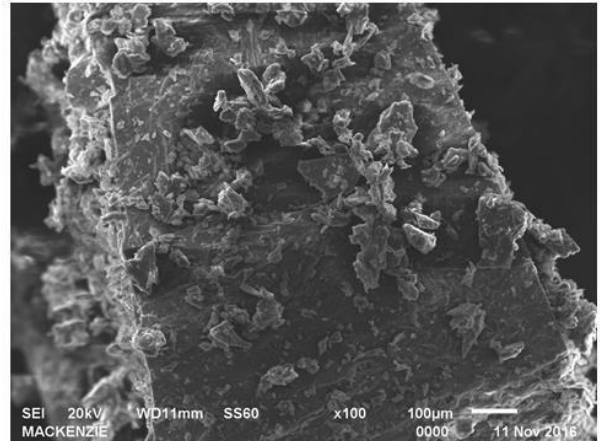
## Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As duas amostras foram analisadas em um aparelho de microscopia eletrônica em aumentos que variam de 30 a 5000 vezes. As imagens (Figuras 5, 6 e 7) resultantes seguem-se abaixo de forma comparativa.

Figura 5: Dispersões sólidas no aumento de 100 vezes.

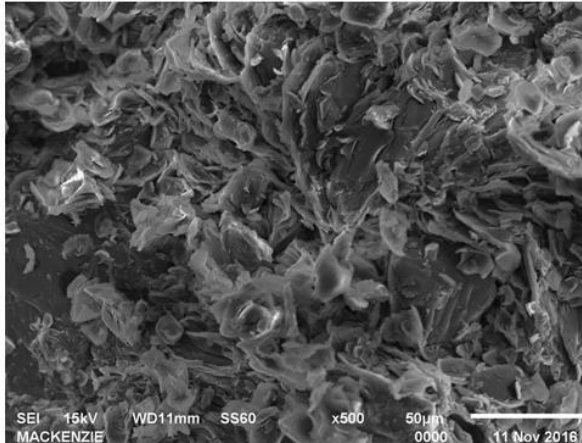


Dispersão sólida (PEG + óleo de tomilho)

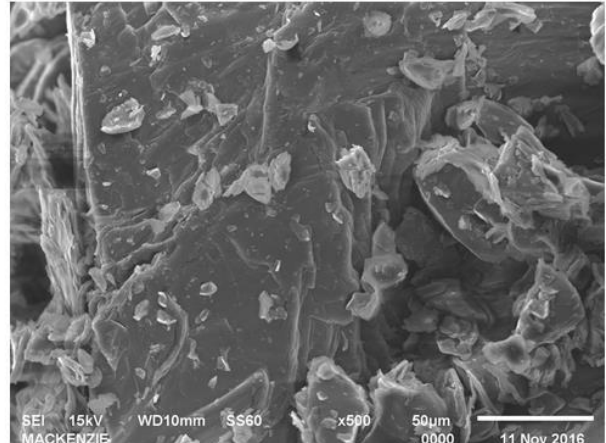


Dispersão sólida branca(PEG)

Figura 6: Dispersões sólidas no aumento de 500 vezes.

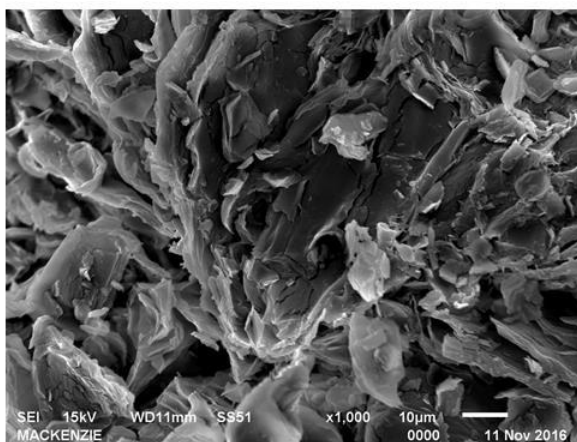


Dispersão sólida (PEG + óleo de tomilho)

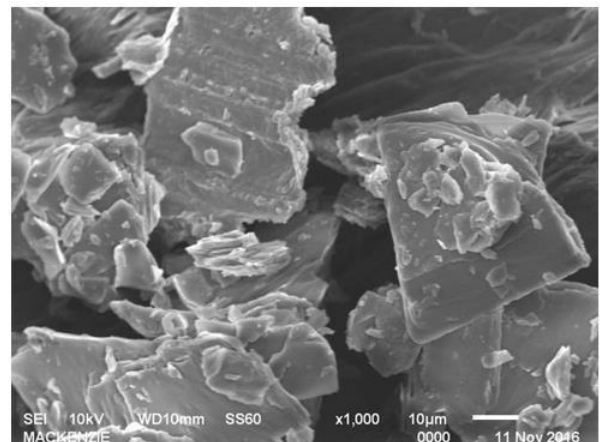


Dispersão sólida branca(PEG)

Figura 7: Dispersões sólidas no aumento de 1000 vezes.



Dispersão sólida (PEG + óleo de tomilho)



Dispersão sólida branca(PEG)

De acordo com as imagens (Figuras 5, 6 e 7) apresentadas, podemos visualizar um maior número de partículas micrométricas na dispersão sólida (PEG + óleo de tomilho), resultando em uma maior superfície de contato, motivo de contribuição para o aumento da hidrossolubilidade. Lembrando que o óleo também já se encontra disperso em um carreador hidrofílico, concluímos que a dispersão sólida em meio a estes fatores apresentados possivelmente atingirá o seu principal objetivo que é o aumento da sua biodisponibilidade.

Seguem-se abaixo os resultados das análises de microscopia em triplicata de novas amostras de dispersão sólida contendo óleo de tomilho em maior quantidade (Figuras 8, 9 e 10).

Figura 8: Dispersões sólidas no aumento de 100 vezes

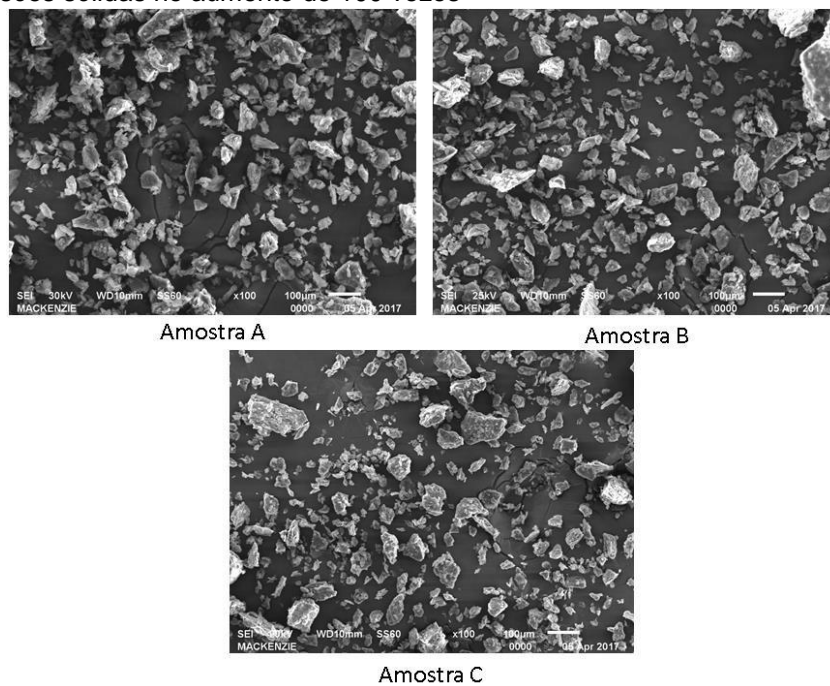
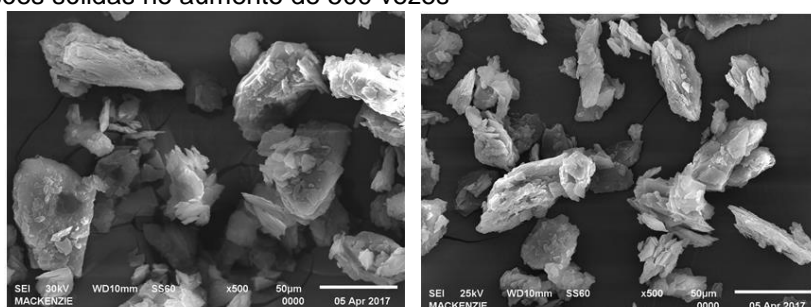
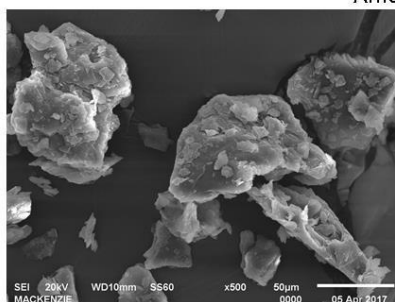


Figura 9: Dispersões sólidas no aumento de 500 vezes



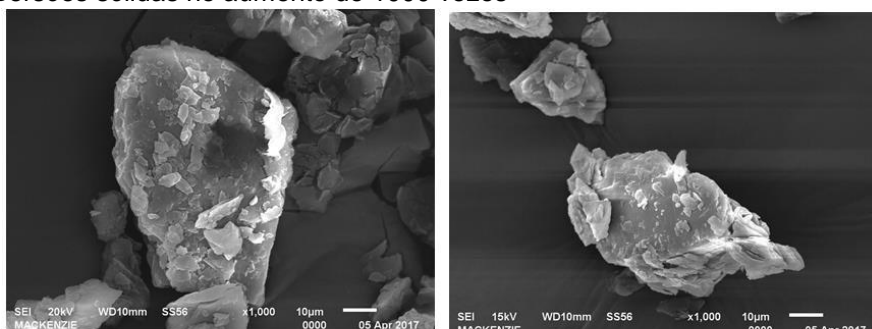
Amostra A

Amostra B



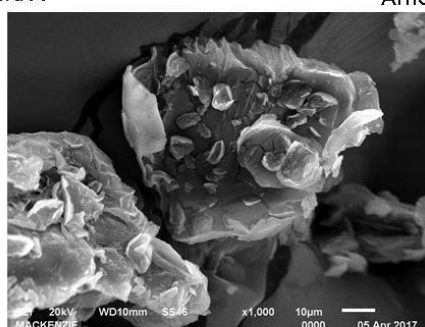
Amostra C

Figura 10: Dispersões sólidas no aumento de 1000 vezes



Amostra A

Amostra B



Amostra C

Novamente podemos visualizar um maior número de partículas micrométricas na dispersão sólida (PEG + óleo de tomilho), apresentando então uma maior superfície de contato contribuindo para a diminuição da hidrofobia, onde possivelmente atingirá o seu principal objetivo que é o aumento da sua biodisponibilidade.



## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A crescente resistência de parasitas de gênero *Trypanosoma*, *Leishmania*, entre outros traz uma urgência no desenvolvimento de novos medicamentos que tenham não só uma eficácia mais significativa, mas também menor probabilidade de apresentar efeitos colaterais e também um menor custo, já que a maior prevalência destas parasitoses se encontra na população mais carente, com residência em lugares afastados próximo a matas e com falta de saneamento básico.

Por isso, óleos essenciais provenientes de plantas da família *Lamiaceae*, que são grandes produtoras deste composto, estão sendo analisadas e obtendo comprovação de sua finalidade antiparasitária muitas vezes para mais de uma espécie de parasita.

O desenvolvimento de novos medicamentos ou drogas vegetais pode ser auxiliado por novas tecnologias que estão em desenvolvimento atualmente. As dispersões sólidas existem para auxiliar nesse desenvolvimento e corrigir a característica hidrofóbica de algumas drogas que impossibilitam uma biodisponibilidade ideal.

Com base nos resultados das análises realizadas neste trabalho, podemos sugerir que a dispersão sólida final apresentou características adequadas, indicando o sucesso e alta qualidade do método de manipulação, obtendo-se, assim, um novo sistema carreador de fármacos, podendo ser incorporado em várias formas farmacêuticas.

## 6. REFERÊNCIAS

ALVEZ, Lariza Darlene Santos. et al. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl**, Recife, v. 33, n. 1, p. 17-25, 2012. Disponível em: <[http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien\\_Farm/article/viewFile/1550/1207](http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/1550/1207)>. Acesso em: 20 jan. 2017.

BARÃO DE AGUIAR, Michelle M. G. **Obtenção de Gel Mucoadesivo de Nistatina para o Tratamento da Candidíase oral. Desenvolvimento e Caracterização de Dispersões Sólidas de Nistatina**. São Paulo: 2016. Disponível em: <[www.teses.usp.br/teses/.../Michelle\\_Maria\\_Goncalves\\_Barao\\_de\\_Aguiar\\_corrigena.pdf](http://www.teses.usp.br/teses/.../Michelle_Maria_Goncalves_Barao_de_Aguiar_corrigena.pdf)>. Acesso em: 03 jan. 2017

BASSO, Rita Maria Callegari et al. Evolução da prevalência de parasitoses intestinais em escolares em Caxias do Sul. **RS. Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 41, n. 3, p. 263-268, 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003786822008000300008&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822008000300008&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 19 Mar. 2017.

EWING, Galen W. **Métodos instrumentais de análise química**. Volume 1, 2011.

JAKIEMIU, Elizabete A. Ruzza. Uma contribuição ao estudo do óleo essencial e do extrato de tomilho (*Thymus vulgaris* L.). Curitiba: 2008. Disponível em: <<http://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/15783/DissertaELISABETE.%20pdf.pdf;jsessionid=5C3E82625A3942717B0D86054DDB6217?sequence=1>>. Acesso em 10 mar. 2017.

LIRA, Luiz Marcelo. **Avaliação de sistemas nanoparticulados baseados em bentonita sódica purificada como incrementadores de dissolução em comprimidos preparados por granulação úmida e compressão direta.** Rio de Janeiro: 2004. Disponível em: <<http://objdig.ufrj.br/59/teses/648277.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2017.

MACHADO, Marisa. et al. Os óleos essenciais como agentes anti-parasitários. **Revista de Fitoterapia**, Espanha, v. 10, n. 1, p. 35-44, 2010. Disponível em: <[http://www.fitoterapia.net/revista/pdf/RDF\\_10-1\\_oleos\\_essenciais.pdf](http://www.fitoterapia.net/revista/pdf/RDF_10-1_oleos_essenciais.pdf)>. Acesso em 02 jan. 2017.

MEIRELLES, Lyghia Maria A. **Incremento de solubilidade do fármaco rifampicina por complexo de inclusão e dispersão sólida.** Teresina: 2012. Disponível em: <[http://www.ufpi.br/subsiteFiles/ppgcf/arquivos/files/Lyghia\\_Meirelles.pdf](http://www.ufpi.br/subsiteFiles/ppgcf/arquivos/files/Lyghia_Meirelles.pdf)>. Acesso em: 24 mar. 2017.

MIRANDA, E. Sánchez. et al. Antiprotozoa activity of some essential oils. **J. Med. Plants Res**, México, v. 6, n. 15, p. 2901-2908, 2012. Disponível em: <[http://quimica.uaq.mx/docs/MCTA\\_2014/articulos/uaq\\_mcta\\_Perez\\_2012\\_JMPR.pdf](http://quimica.uaq.mx/docs/MCTA_2014/articulos/uaq_mcta_Perez_2012_JMPR.pdf)>. Acesso em 20 jan. 2017.

REYES, Saravia; STIP, Harlin. **Actividad Anti-trypanosoma cruzi de los aceites esenciales de *Syzygium aromaticum*, *Ocimum basilicum*, *Cymbopogon citratus* y *Thymus vulgaris*.** Perú: 2015. Disponível em: <[http://repositorio.uap.edu.pe/bitstream/uap/592/2/SARAVIA\\_REYES-Resumen.pdf](http://repositorio.uap.edu.pe/bitstream/uap/592/2/SARAVIA_REYES-Resumen.pdf)>. Acesso em 13 mar. 2017.

ROBBERS, James E.; SPEEDIE, Marilyn K.; TYLER, Varro E. **Farmacognosia e farmacobiocotecnologia.** São Paulo: Premier, 1997

ROLIM, Larissa Araújo; DE ALBUQUERQUE, Miracy Muniz. **Desenvolvimento de uma dispersão sólida à base de  $\beta$ -lapachona para utilização em terapias antineoplásicas.** Disponível em: <[http://www.contabeis.ufpe.br/propesq/images/conic/2007/CONIC\\_JOIC\\_2007%20\(E\)/conic/pibic/40/40316.pdf](http://www.contabeis.ufpe.br/propesq/images/conic/2007/CONIC_JOIC_2007%20(E)/conic/pibic/40/40316.pdf)>. Acesso em: 15 mar. 2017.

STORPIRTIS, Sílvia; GONÇALVES, José Eduardo; CHIANN, Chang. et al. **Ciências Farmacêuticas: Biofarmacotécnica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

TAMBOSI, Gabriela. **Dispersões sólidas de felodipino e cloridrato de quitosana visando aprimorar as propriedades biofarmacêuticas do fármaco.** Joinville: 2016. Disponível em: <[http://univille.edu.br/account/ppgsma/VirtualDisk.html?action=readFile&file=Dissertacao\\_Gabriela\\_Tambosi.pdf&current=/Dissertacoes\\_completas/2016](http://univille.edu.br/account/ppgsma/VirtualDisk.html?action=readFile&file=Dissertacao_Gabriela_Tambosi.pdf&current=/Dissertacoes_completas/2016)>. Acesso em 23 mar. 2017.

**Contatos:** [beatriz1994.br@gmail.com](mailto:beatriz1994.br@gmail.com), [marcelo.guimaraes@mackenzie.br](mailto:marcelo.guimaraes@mackenzie.br)